ITEM 192 : PATHOLOGIE AUTO-IMMUNE

Auto-immunité = phénomène naturel permettant le maintien de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis des Ag du soi.
Tolérance immunitaire : absence de réponse immunitaire aux Ag du soi. Plusieurs processus actifs, avec tolérance centrale (organes lymphoïdes primaires) et périphérique (organes lymphoïdes secondaires).
➝ Une **maladie auto-immune (MAI)** est une **rupture de tolérance** (auto-Ac et/ou lymphocytes auto-réactifs) qui aboutit à des **manifestations cliniques, biologiques, histologiques et/ou d'imagerie** causées par l'auto-immunité.
2 cadres : spécifique d'organe (ou d'appareil) vs **systémique** (auto-Ac dirigés contre composants ubiquitaires ou présents dans différents organes).
- En l'absence de traitement : évolution souvent imprévisible, par poussées entrecoupées de rémissions ± longues, les organes touchés pouvant varier d'une poussée à une autre.

EPIDEMIO.

= **3e cause de morbidité** dans les pays développés : **prévalence globale** = **6 à 7 %**, ↗ avec le vieillissement.
- **Prédominance féminine,** début moyen **40-50 ans** (mais **grande variablilité** selon la MAI).
- Non rares (> 1/2000) : **polyarthrite rhumatoïde** (1/200), **dysthyroïdie** (1/100), **maladie cœliaque, sclérose en plaques…**
- Rares (< 1/2000) : **lupus** (1/2000), **sclérodermie** (1-2/10 000), **myosite** (0,5-1/10 000), **Gougerot-Sjögren.**
- Parfois, **association entre MAI spécifique d'organe et MAI systémique** (ex : Hashimoto et Gougerot-Sjogrën).

DISTINCTION

MAI spécifiques	- **Clinique variable** selon l'atteinte d'organe : hyperthyroïdie, ictère, bulles cutanées, syndrome anémique, neuropathies… ➝ Thyroïdite auto-immune (Hashimoto, Basedow), diabète de type 1, maladie de Biermer, maladie cœliaque, RCH, maladie de Crohn, cytopénies auto-immunes, hépatopathies auto-immunes, sclérose en plaques, myasthénie, vitiligo, dermatoses bulleuses auto-immunes, rétinites et uvéites auto-immunes…
MAI systémiques	- **Clinique** : atteinte possible de **plusieurs organes** (peau, articulations, reins, muqueuses, poumons…), associé souvent à des **signes généraux** (fièvre, AEG, asthénie…) ➝ **MAI systémiques non vascularitiques** : lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermie, myosites, connectivite mixte (syndrome de Sharp), SAPL, polyarthrite rhumatoïde, polychondrite atrophiante. ➝ **Vascularites** : vascularite associée aux ANCA, vascularite à IgA, vascularites cryoglobulinémiques… (=/= Horton : mécanisme auto-inflammatoire).

ASSOCIATION

= Certaines maladies auto-immunes peuvent s'associer ou se succéder.
- **Syndrome de Sjögren** et : lupus, cirrhose biliaire primitive, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde…
- **Thyroïdite** et : lupus, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Biermer, myasthénie…
- **Sclérodermie systémique** et **cholangite biliaire primitive = syndrome de Reynolds.**
- **Hépatite auto-immune** : . Et **cholangite biliaire primitive** = **syndrome de chevauchement.**
  . Et **cholangite sclérosante.**
- **Maladie bulleuse** et : **myasthénie, cytopénie auto-immune, maladie de Biermer**…
- **Syndrome de Sharp** puis : **lupus, sclérodermie, myosite** ou **polyarthrite rhumatoïde.**

Poly-endocrinopathie auto-immune	Type 2	Fréquente, autosomique dominante : - Endocrinien : **thyroïdite, diabète type 1, insuffisance surrénalienne.** - Non endocrinien : **vitiligo, gastrite auto-immune, Biermer, maladie cœliaque.**
	Type 1	= **Syndrome APECED** : plus rare, monogénique par mutation du gène de la protéine AIRE, autosomique récessif. - Maladie d'Addison, hypoparathyroïdie, diabète type 1, candidose, dystrophie ectodermique.

FACTEURS FAVORISANTS

= Processus physiopathologique mal connu, aboutissant à une rupture des mécanismes de tolérances contrôlant l'activation des lymphocytes B et T auto-réactifs périphériques vis-à-vis d'auto-Ag.

Facteur génétique	- Grande prévalence chez les **jumeaux monozygotes** : **30 %.** - **Modèles animaux.** - Gènes de susceptibilité : • **Système HLA** : HLA B51 et Behçet, HLA DR3 et certaines connectivites, diabète, ou maladies Addison ou de Basedow. • **Facteurs de la voie classique du complément** : C1, C2, C4 et lupus systémique. • **Gène FOXP3** (absence de lymphocytes T régulateurs si muté) : syndrome d'immuno-dérégulation, poly-endocrinopathie et entéropathie auto-immune liée au chromosome X = **syndrome IPEX.**
Facteurs environnementaux	- Répartition différente de certaines maladies auto-immunes selon un **gradient Nord/Sud.** - Lien avec l'exposition aux poussières (**silice** et sclérodermie), ou entre **exposition aux UV** et lupus. - Probable rôle de certains agents infectieux (**EBV**), expositions médicamenteuses (**médicament inducteur de lupus**) et toxiques (**solvants**). - **Tabagisme** : rôle important dans la polyarthrite rhumatoïde.
Sexe	- **Prédominance féminine en période d'activité génitale.**

CODEX.:, S-ECN.COM

AUTO-ANTICORPS

- **Aide au diagnostic** : constituent un **argument en faveur ou en défaveur d'un diagnostic de MAI**.
- **Ne suffisent pas à porter un diagnostic de maladie auto-immune** (spécificité et sensibilité variables).
- La plupart des auto-Ac ne sont **pas directement pathogènes**, mais servent de **marqueurs** de MAI.
- Certaines MAI ne sont pas associées à des auto-Ac, mais situation rare (SEP).

Dans certains cas :
- **Rôle pronostique** = indication du risque évolutif : anticoagulant circulant, Ac anti-ADN natifs, anti-CCP…
- **Utiles pour le suivi** = évolution sous traitement : **ANCA**, **Ac anti-ADN natif**, **anti-TRAK**, **anti-RACh**, **Ac anti-transglutaminase et endomysium**, **anti-MBG**…

Maladie auto-immune systémique

Ac anti-nucléaires (AAN)

= **ACAN** ou **facteurs anti-nucléaires (FAN)** ou **Ac anti-noyaux des cellules.**
- Dirigés contre des antigènes du **noyau cellulaire.**
- **Présents précocément dans les MAI** (parfois < signes cliniques).
- **AAN avec spécificité** (ex : anti ADN natif, anti JO1, anti SSA...) ou **sans spécificité** (MAI spécifiques d'organes, maladies non auto-immunes, médicaments, sujets sains…)

➜ Test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les MAI systémiques.

Technique	**Immunofluorescence indirecte** sur **cellules Hep-2** (cellules de carcinome laryngé avec rapport nucléo-cytoplasmique élevé) fixées sur lame, perméabilisées puis incubées avec le sérum du patient et lavées : - Ajout d'Ac anti-IgG humaine + fluorochrome : lecture en chambre noire avec microscope à fluorescence. ➜ Permet également la détection d'auto-Ac dirigés contre les Ag cytoplasmiques (ribosome, JO-1, mitochondries…) **Puis dilution** : obtention du **titre.**
Aspect de fluorescence	- Homogène : **Ac anti-histone** ou **anti-ADN.** - Homogène à renforcement périphérique : **Ac anti-ADN.** - Moucheté : **Ac anti-nucléoprotéine soluble** (Sm, RNP, Scl70, SSA, SSB). > **Gros** grains : Sm, RNP. > **Petits** grains : SSA, SSB. - Centromérique ou nucléolaire : évocateur de **sclérodermie.**
Titre	= Inverse de la dernière dilution pour laquelle on détecte une fluorescence. - **Seuil de positivité = 1/160.** - Fréquence de positivité : lupus = 99 %, sclérodermie = 95 %, syndrome de Sjögren = 50-80 %, myosite = 30-60 %, PR = 30 %. - Faux positifs (généralement à titre faible) : retrouvé chez **5 % des sujet sains** ou **MAI spécifiques d'organe**, **hémopathie, cancer, infection, médicament.**

Ac anti-ADN natif

= Spécifique du lupus systémique : à réaliser seulement en cas d'AAN positifs.
- **Positifs dans 90 % des cas de lupus.**
- Test de Farr (= référence) : spécifique, peu sensible.
- Test d'IFI sur kinétoplaste de *Crithidia luciliae* : très spécifique, peu sensible.
- Test ELISA : trop sensible, à interpréter avec précaution.

➜ **Titre des anti-ADN corrélé à l'activité de la maladie.**
➜ **Utiles pour le suivi** (seuls AAN utiles pour le suivi).

Ac anti-antigène nucléaire soluble

= **Ac anti-ENA** (*Extractable Nuclear Ag*) ou **anti-ECT** (Extraits Cellulaires Thymiques) : à réaliser seulement en cas d'AAN positifs
➜ Anti-SSA et SSB : risque de BAV fœtal (1-2 %)

Association

Lupus	- **Anti-Sm** (20-30 %) : peu sensible mais **très spécifique ++.** - **Anti-RNP** (30-40 %). - **Anti-Ro/SSA** (25-35 %) : non spécifique. - **Anti-La/SSB** (10 %) : jamais seul, toujours associé à des Ac anti-SSA.
Sclérodermie	- **Anti-Scl70** = **topoisomérase 1** (20-50 %) ➜ forme systémique diffuse. - **Anti-centromère** (80 %) ➜ forme cutanée limitée. - **Anti-ARN polymérase III** (10 %) ➜ crise rénale sclérodermique et forme cutanée diffuse. - Anti-RNP (15 %).
Sjögren	- **Anti-SSA** (30 à 70 %), **anti-SSB** (10 à 70 %).
Myosite	- AAN positifs dans 50 % des cas environ, fluorescence cytoplasmique. - **Anti JO1, PL7, PL12, EJ, OJ, PM-Scl, Mi2, Ku (principaux ++).** - Anti-RNP (15 %).
Sharp	- **Anti-U1RNP** (93-100 %) (positifs à 15 % dans sclérodermies, myosites, PR).

AUTO-ANTICORPS	*Maladie auto-immune systémique*	**Ac anti-phospholipide**	**Retrouvés dans les SAPL,** mais aussi dans d'autres contextes (infections, sujets sains…) - **Ac anticardiolipine** (aCL) : plus sensible, peu spécifique (positivé par une infection). - **Anticoagulant circulant lupique** (ACC ou **Ac anti-prothrombinase**) : induisent un allongement des TP/TCA *in vitro* mais les plus associés à la thrombose. - **Ac anti-β2-glycoprotéine 1** : plus spécifique, moins sensibles.
		Facteur rhumatoïde	= **FR :** dirigé contre le fragment constant Fc des IgG humaines et/ou animales, **principalement des IgM** anti IgG. - Technique : **test au latex, réaction de Waaler-Rose**, remplacés par des **techniques immuno-enzymatiques** (FR de spécificité humaine ou de spécificité animale). - Sensibilité : **80 %** si PR ancienne, abaissée à **30 %** si PR débutante. - Spécificité faible : **infection** (endocardite, hépatite C, Lyme), autres **maladies auto-immunes** (aussi fréquent en cas de **Gougerot-Sjögren** que dans la PR) et chez **6 %** des sujets sains. - Possiblement responsable d'une **activité cryoglobulinémique.** ➙ Aucun intérêt dans le suivi.
		Ac anti-CCP	= **Ac anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA, IgG) :** - Spécificité de **95 %** pour la PR, apparition précoce : parfois positif en cas de **MAI** (Sjögren, lupus, psoriasis…) ➙ Association à la sévérité, mais aucun intérêt pour le suivi. - Sensibilité de **70** %, même plusieurs années avant la PR.
		Ac anti-cytoplasme des PNN (ANCA)	= Très contributifs pour le diagnostic des **vascularites associées aux ANCA .** Détection par **IFI** sur **polynucléaires neutrophiles.** Type : - **cANCA (cytoplasmique)** : fluorescence cytoplasmique granulaire, généralement Ac anti-protéinase 3 (PR3) ➙ très spécifique de la **granulomatose avec polyangéite** (ex-Wegener). - **pANCA (périnucléaire)** : fluorescence périnucléaire, 50% anti-myélopéroxydase (MPO) ➙ moins spécifiques : **polyangéite microscopique, Churg-Strauss**, **glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune.** - **xANCA** = **pas de spécificité MPO ou PR3**, détectés dans d'autres situations (MICI (RCH surtout), pathologies infectieuses (endocardite…), hépatopathies auto-immunes…)
		Ac anti tissus ou anti cellules	**= Présents dans des maladies auto-immunes spécifiques d'organes :** **° Hépatopathies auto-immunes.** **° Dermatose bulleuses auto-immunes.**
	Maladie auto-immune spécifique d' organe	Thyroïdiens	- **Ac anti-TPO (thyropéroxydase)** : pratiquement constant dans la **thyroïdite de Hashimoto** à titre élevé, très fréquent dans la **maladie de Basedow** (75 %). - **Ac anti-Tg (thyroglobuline)** : moins sensibles, surtout dans Hashimoto, exceptionnellement isolés ➙ utile en cas de forte suspicion de thyroïdite auto-immune si Ac anti-TPO négatifs. ➙ Non spécifiques : positifs chez **4 à 8 %** des sujets sains et dans d'autres MAI. - **Ac anti-récepteurs de la TSH (TRAK)** : sensible (à titre élevé dans 90 % des **Basedow**, très spécifique (rare dans les autres thyroïdites, exceptionnelle chez le sujet sain), titre corrélé à l'activité de la maladie.
		Surrénales	- **Ac anti 21-hydroxylase** dans la maladie d'Addison.
		Cutanés	- **Ac anti-substance intercellulaire** (inter-kératinocytaire) : **pemphigus.** - **Ac anti-membrane basale** (jonction dermo-épidermique) : **pemphigoïde, dermatose à IgA linéaires, épidermolyse bulleuse acquise.**
		Système nerveux périphérique	➙ **Myasthénie :** - **Ac anti-récepteur de l'acétylcholine (RACh)** : spécifique, sensibilité moyenne dans les formes oculaires (50-60 %), meilleure dans les formes généralisées (80-95 %), corrélé à l'activité de la maladie (suivi thérapeutique). - **Ac anti-MuSK** (*muscle specific tyrosine kinase*) : détecté chez 40-60 % des patients avec myasthénie généralisée sans Ac anti-RACh. ➙ **Syndrome de Guillain-Barré :** - Ac anti gangliosides (GM1 et GQ1b).
		Estomac	➙ **Maladie de Biermer :** - **Ac anti-cellules pariétales** : très sensible de la **maladie de Biermer** (70-100 %), mais peu spécifique (thyroïdite, diabète, ADK gastrique, sujet sain). - **Ac anti-facteur intrinsèque** : très spécifique, moins sensible (50-70 %).
		Rénal	- **Ac anti-membrane basale glomérulaire** : très spécifique du **syndrome de Goodpasture**, à la biopsie (dépôts linéaires) et dans le sérum, associé dans 50 % des cas à des ANCA.

<table>
<tr><td rowspan="6">AUTO-ANTICORPS</td><td rowspan="6"></td><td>Diabète type 1 (pancréas)</td><td colspan="2">- Ac anti-GAD (glutamic acid decarboxylase).
- Ac anti-IA2 (dirigés contre une protéine des îlots de Langerhans).
- Ac anti-ZnT8 (dirigés contre un transporteur de zinc).
- Ac anti-insuline : non interprétable en cas de traitement par insuline.
➙ Combinaison des 4 anticorps : spécificité de 95 % pour affirmer la nature auto-immune d'un diabète au diagnostic, persiste chez seulement 50 % des patients après 20 ans d'évolution.
➙ Leur présence chez un sujet à risque (apparenté d'un patient diabétique de type 1) est prédictive du développement d'un diabète.</td></tr>
<tr><td>Maladie cœliaque</td><td colspan="2">- Ac anti-transglutaminase de type IgA (ou IgG si déficit en IgA).
- Ac anti-endomysium de type IgA (ou IgG si déficit en IgA).
➙ Sensibles (85-100 %) et spécifiques (95-100 %) de la maladie cœliaque.
➙ Corrélés à l'activité de la maladie : ↘ en quelques mois sous régime sans gluten.</td></tr>
<tr><td>Cytopénies auto-immunes</td><td colspan="2">- Coombs direct (= test direct à l'antiglobuline) : Ac anti érythrocytaires, dans l'anémie hémolytique auto-immune.
- Ac anti-plaquettes dans le PTI, en pratique non utilisés.</td></tr>
<tr><td>Hépatopathies auto-immunes :</td><td colspan="2">Ac anti-mitochondries de type M2 : cholangite biliaire primitive.
Ac anti-muscles lisses avec spécificité anti-actine : hépatite auto-immune, surtout type 1.
Ac anti-microsome de foie et rein :
- Anti-LKM1 : hépatite auto-immune type 2, ou hépatite C (1-5 %), hépatite à l'halotane (25 %).
- Anti-réticulum endoplasmique.</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="6">ANOMALIES BIOLOGIQUES</td><td rowspan="4">NFS</td><td>Anémie</td><td>Mécanisme fréquent
- AHAI : Ac anti-érythrocytaires.
- Carence martiale, par exemple par malabsorption (maladie de Crohn, maladie cœliaque)…
- Anémie inflammatoire.
- Insuffisance rénale chronique (lupus…)</td><td>Mécanisme plus rare
- Microangiopathie thrombotique : SAPL catastrophique, lupus, PTT.
- Médicamenteux (immunosuppresseurs…)
- Carence en vitamine B12 (maladie de Biermer).
- Erythroblastopénie : thymome, lupus.</td></tr>
<tr><td>Leucopénie</td><td colspan="2">- Lymphopénie surtout et/ou neutropénie : . Fréquente : 50 % des lupus, 30 % des Sjögren.
. Généralement auto-immune.</td></tr>
<tr><td>Thrombopénie</td><td colspan="2">= Auto-immune (Ac anti-plaquette, de recherche inutile (peu spécifique) :
- Profonde : PTI primaire ou associée à une MAI, principalement lupus.
- Modérée (80 à 100 G/L) sans risque hémorragique : fréquente au cours du SAPL.</td></tr>
<tr><td colspan="3">➙ AHAI + PTI ± neutropénie = syndrome d'Evans.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Hémostase</td><td colspan="2">- ↗ TCA partiellement corrigé par le plasma témoin : présence d'un ACC.
- Ac anti-facteur de coagulation (anti-facteur VIII : hémophilie A acquise) : risque hémorragique.
- CIVD.</td></tr>
<tr><td colspan="2">EPS</td><td colspan="2">Hypergammaglobulinémie polyclonale :
- ↗ Des 3 isotypes : Gougerot-Sjögren, lupus, sarcoïdose.
- ↗ IgG : hépatite auto-immune.
- ↗ IgM : cholangite biliaire primitive.
Gammapathie monoclonale : rechercher un syndrome lymphoprolifératif associé.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Syndrome inflammatoire</td><td colspan="2">= Dans de nombreuses MAI, particulièrement au cours des vascularites, des MICI et de la PR, surtout maladies en poussée.
- Inconstant +++ (souvent absent).
- ↗ VS : syndrome inflammatoire, hypergammaglobulinémie, anémie.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Autres</td><td colspan="2">- ↗ CPK : myosite
- Atteinte rénale (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale) : lupus, vascularite, sclérodermie.
- Anomalie hépatique (cytolyse, cholestase) : cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune…</td></tr>
<tr><td>BIO</td><td colspan="2">Système du complément</td><td colspan="2">= Dosage : CH50 (complément hémolytique 50 %) : voie classique et voie terminale commune, fractions du complément : C3 et C4.
- Augmentation du C3 et du C4 dans les syndromes inflammatoires (aspécifique), ↘ si insuffisance hépatocellulaire.
- Activation de la voie classique (↘ CH50, C3 et C4) par des complexes immuns circulants : lupus (corrélé à l'activité de la maladie), cryoglobulinémie mixte (VHC, hémopathie…)
- Une cryoglobulinémie peut être à l'origine d'une diminution isolée du C4.</td></tr>
</table>

CODEX.:, S-ECN.COM

TTT

Principes généraux

- **Évolution et retentissement variable +++** selon le type de MAI, et d'un patient à l'autre ➔ **prise en charge personnalisée.**
- **Maladies chroniques** nécessitant une prise en charge au long cours et **pluridisciplinaire.**
- **Multiples composantes de la prise en charge** : reconnaissance ALD, éducation thérapeutique, prise en charge nutritionnelle, paramédicale (kiné, ergothérapie…), prise en charge des FdRCV (tabac, activité physique), prise en charge psychologique, traitement symptomatique (douleurs…), risque infectieux (vaccinations…)

MAI spécifique

- Traitement symptomatique généralement suffisant = pallier l'insuffisance de production de l'organe cible : insuline dans le diabète type 1, hormones thyroïdiennes dans la thyroïdite de Hashimoto…

MAI systémique

- **Traitement de fond** (calmer la réponse immunitaire) et **traitement symptomatique.**
- Traitement immunosuppresseur variable selon **l'organe atteint** (poumon, articulation, rein…), selon la **sévérité de l'atteinte** (risque vital ? pronostic fonctionnel ?), selon la **tolérance des traitements et les complications.**
➔ Les lésions d'organes « nobles » (rein, système nerveux, cœur, appareil digestif) doivent être systématiquement recherchées : MAI sévère, pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel.
- Schéma général : **phase d'attaque** (mise en rémission) puis **phase d'entretien** (éviter une rechute).

Corticothérapie systémique

= Traitement spécifique de 1re intention.
- Associé à de nombreux effets secondaires, surtout en cas de posologie > 7 mg/jour.

Mesures associées :
- **Surveillance de la kaliémie** en début de traitement ± **substitution.**
- **Dépistage du diabète ± traitement.**
- **RHD** : régime peu salé, limiter les sucres rapides et les graisses saturées, éviter le grignotage, activité physique.
- **Supplémentation en calcium** et **vitamine D ± bisphosphonate** si FdR.

Prévention du risque infectieux

Sous corticothérapie ou immunosuppresseurs :
- Recherche de foyer infectieux latent et traitement le cas échéant.
- **Vaccination antigrippale et antipneumococcique et mise à jour du calendrier vaccinal.**
- **Contre-indication aux vaccins vivants** si IS ou si CTC > 10 mg/jour de Prednisone.
- Dépistage VHB/VHC.
- Traitement préventif de l'anguillulose chez les patients à risque (atcd de séjour en pays tropical) par cure d'ivermectine.

Immuno-suppresseur/modulateur

= Utilisation **d'emblée en association aux corticoïdes dans les formes sévères**, ou en 2de intention à visée **d'épargne en corticoïdes** (afin d'en limiter les EI), ou en cas **d'échec des corticoïdes seuls.**
- Penser à vérifier **l'observance thérapeutique +++,** surtout en cas d'échec du ttt.

Immuno-suppresseur

- **Cyclophosphamide** (Endoxan®).
- **Mycophénolate mofétil** (Cellcept®).
- **Azathioprine** (Imurel®).
- **Méthotrexate.**
- **Léflunomide** (Arava®).
- **Anticalcineurine : ciclosporine.**

Biothérapie

- **Ac anti-TNFα** (PR, MICI) : **infliximab**, **adalimumab**, **étanercept**, **certolizumab.**
- **CTLA4-Ig : abatacept** (Orencia®).
- **Anti-IL6R : tocilizumab** (Roactemra®).
- **Anti-CD20** (vascularite à ANCA, PTI, AHAI) : **rituximab.**
- **Anti-récepteur de l'IL1** (maladie de Still) : **anakinra** (Kineret®).

Échange plasmatique

= **Plasmaphérèse** : épuration du sérum du patient de ses Ac en le remplaçant par un soluté de remplissage (**albumine humaine**, **plasma frais congelé**, **soluté macromoléculaire**).
- Indiqué dans les formes graves de : SAPL, lupus, vascularite associée aux ANCA ou aux cryoglobulinémies, crise aiguë thyrotoxique ou myasthénie.

EI
- Complication métabolique : **hypocalcémie** ++, **hypokaliémie, hypophosphorémie, hypomagnésémie, hypoglycémie.**
- **Surcharge volémique** : insuffisance cardiaque, OAP.
- **Thrombose veineuse** ou **artérielle.**
- Complications liées au soluté de remplissage (**allergie, IRA**…)

Immuno-globulines polyvalentes IV

= Mélange d'Ig recueilli sur plasma de milliers de donneurs sains (coûteux).
- **Dose immunomodulatrice** : **2 g/kg** sur 2 ou 5 jours.

EI
- **Intolérance** : réaction fébrile, frissons, malaise, nausées, vomissements.
- **Anaphylaxie** : surtout en cas de déficit en IgA avec Ac anti-IgA.
- **Insuffisance rénale aiguë.**
- **Méningite aseptique.**
- **Thrombose veineuse** ou **artérielle.**

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

= **Exocrinopathie auto-immune** par infiltration lympho-plasmocytaire : connectivite fréquente, prédominance féminine marquée (9/1), pic d'apparition entre 40 et 60 ans.
- **Primitif** : sans autre maladie auto-immune associé.
- **Secondaire** à une autre maladie auto-immune : **polyarthrite rhumatoïde**, **lupus**, **sclérodermie**, **connectivite mixte** (syndrome de Sharp), **polymyosite, vascularite**, **thyroïdite auto-immune, hépatite chronique active, cryoglobulinémie mixte.**

<table>
<tr><td rowspan="6">DG</td><td rowspan="4">C</td><td>Syndrome sec</td><td colspan="2">Xérophtalmie :
- Sensation de sable ou de voile, insuffisance de larme.
- Test de Schirmer < 5 mm et break-up time < 10 secondes.
- Risque : kérato-conjonctivite sèche, puis d'ulcération cornéenne.
Xérostomie :
- Tuméfaction des glandes salivaires.
- Langue dépapillée, fissurée.
Syndrome de Mikulicz : atteinte des parotides, des glandes sous-maxillaires et lacrymales.
Autres sécheresses :
- Génitale.
- Cutanée.
- Voies aériennes = xérorhinie : toux sèche, trachéite récidivante.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Symptômes extra-glandulaires</td><td>Atteinte pulmonaire</td><td>- Pneumonie interstitielle lymphocytaire : TVR d'aggravation rapide, infiltrat bilatéral prédominant aux bases, alvéolite lymphocytaire → corticosensible.
- Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse : images réticulo-nodulaires avec alvéolite à PNN → peu corticosensible.</td></tr>
<tr><td>Atteinte neurologique</td><td>SNP :
- Polyneuropathie axonale symétrique sensitivomotrice ou sensitive pure (tableau de Denny-Brown).
- Mononévrite multiple.
SNC :
- Myélite.
- Comitialité.
- Syndrome extrapyramidal.
- Méningite aseptique.
- Troubles cognitifs.
- Troubles psychiatriques.</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Arthralgies non destructrices, sensible aux AINS, voire polyarthrite.
- Phénomène de Raynaud.
- Vascularite cutanée.
- ADP, splénomégalie.
- Néphropathie tubulo-interstitielle : acidose tubulaire distale, hypokaliémie, néphrocalcinose.</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td colspan="3">- Hypergammaglobulinémie polyclonale.
- Ac (inconstant) : anti-SSA (souvent associé au lupus) et/ou anti-SSB (syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ++).
- FR et AAN dans 2/3 des cas.
- Cryoglobulinémie à rechercher.</td></tr>
<tr><td>PC</td><td>Biopsie des glandes salivaires accessoires</td><td colspan="2">= Examen de référence pour le diagnostic : si stade III ou IV.
- Lésions : aspect de sialadénite focale, avec infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire, lésions canalaires et déplétion des acini.
- Classification de Chisholm :
. 0 : absence.
. I : léger.
. II : moyen (< 1 foyer/4 mm^2).
. III : 1 foyer/4 mm^2.
. IV : > 1 foyer/mm^2.</td></tr>
<tr><td>DD</td><td colspan="3">= Hyposialie :
- Médicamenteuse ou toxique (80 %) : anticholinergique, benzodiazépine, neuroleptique, antidépresseur, antihistaminique H1, diurétique, antiémétique, antiparkinsonien, anti-vertigineux, antihypertenseur central, β-bloquant, inhibiteur calcique, radiothérapie cervico-faciale.
- Physiologique : personne âgée, nourrisson, déshydratation, ménopause.
- Autres : HTA, diabète, infection VIH, VHC, tabac, stupéfiant.</td></tr>
</table>

CODEX.:, S-ECN.COM

CPC	**Lymphome de la zone marginale**	= Complication majeure du syndrome de Gougerot-Sjögren : **transformation lymphoïde maligne.** À évoquer : - Hypertrophie salivaire. - ADP ou splénomégalie importante. - Baisse brutale de l'hypergammaglobulinémie polyclonale. - Apparition d'un pic monoclonal ou d'une cryoglobulinémie de type II. - ↗ β2-microglobuline.
TTT	Syndrome sec	- Oculaire : **larmes artificielles.** - Buccale : **substitut salivaire, salive artificielle, bonbons acidulés, hydratation.**
	Manifestations extra-glandulaires	- Atteinte articulaire : **hydroxychloroquine.** - Atteinte viscérale (vascularite, pneumopathie interstitielle, néphropathie symptomatique, myélite) : **corticothérapie ± cyclophosphamide.**

MYOSITE AUTO-IMMUNE

- **Dermatopolymyosite** = immunité humorale et activation du complément, dirigée contre le **périmysium**, essentiellement au niveau des vaisseaux : **oblitération vasculaire** et **ischémique musculaire** → atrophie péri-fasciculaire des fibres musculaires.
- **Polymyosite** = immunité cellulaire, dirigée contre **l'endomysium** : **agression directe des fibres musculaires.**

DG	C	Signes généraux	- **Asthénie**, souvent majeure, aggravée par la faiblesse musculaire. - **Amaigrissement.** - **Fièvre.**
		Atteinte musculaire	= Touche la partie proximale des membres (ceintures scapulaires et pelviennes) et les muscles paravertébraux, de manière bilatérale et symétrique. - **Déficit musculaire** d'intensité variable. - **Myalgies** (inconstante). - Possible **atteinte pharyngée** ou **œsophagienne** : **dysphonie, dysphagie, fausses routes.**
		Atteinte cutanée de la dermato-polymyosite	- **Érythème des paupières** avec aspect « lilacé ». - **Lésions érythémato-squameuses du dos des mains**, en regard des articulations (**papules de Gottron**), plus rarement au niveau des **coudes.** - **Érythème péri-unguéal**, parfois douloureux à la mobilisation de l'ongle (signe de la manucure).
		Atteinte pulmonaire	- Musculaire : **hypoventilation alvéolaire.** - **Pneumopathie interstitielle diffuse**, d'évolution fibrosante.
		Atteinte articulaire	- **Arthralgies.** - **Arthrite** exceptionnellement.
	PC		- **Élévation des CPK.** - **Auto-Ac** = nombreux, retrouvés dans 60 à 80 % des cas : **anti JO1, PL7, PL12, EJ, OJ, PM-Scl, Mi2, Ku**… - **EMG** = **tracé myogène** : potentiels d'unité motrice courts et polyphasiques, activité spontanée de repos avec fibrillation et décharges répétées à haute fréquente. - **Biopsie musculaire.** → Souvent associées à une **néoplasie** (colorectal, sein, ovaire…) : à recherche systématiquement par T**DM thoraco-abdomino-pelvien**, voire **PET-scan** et **endoscopie digestive.**
AUTRE FORME	**Syndrome des antisynthétases**		= 10 à 20 % des cas, de pronostic redoutable. - **Atteinte pulmonaire interstitielle diffuse**, évoluant rapidement vers la fibrose. - Associés : . **Polyarthrite.** . **Phénomène de Raynaud.** . **Hyperkératose fissuraire** des mains et des doigts (« mains de mécanicien »), voire **lésions de vascularite distale.** - Biologie : **Ac anti-JO1** positifs.
DD			- Myosite infectieuse : . Virale : grippe, coxsackie, rétrovirus, poliomyélite. . Parasitaire : toxoplasmose, trichinose, toxocarose, cysticercose. . Bactérie : leptospirose, maladie de Lyme, BGN, mycobactérie. - Endocrinienne : **hyper/hypothyroïdie**, **déficit en vitamine D**, **hyper/hypoparathyroïdie**, **hypercorticisme.** - Iatrogène : **chloroquine, colchicine, corticoïdes, fibrates, statine, zidovudine…** → **Myosite nécrosante auto-immune** = à **Ac anti-HMG-CoA-réductase** : apparition sous statine, non régressive à l'arrêt.

SCLÉRODERMIE

Sclérodermie = maladie auto-immune systémique, caractérisée par une **fibrose cutanée progressive**, pouvant atteindre des organes profonds, et une **dysfonction microcirculatoire.**
- Prévalence : 1/6500, prédominance féminine (4/1), début généralement entre 30 et 50 ans.
- FdR : exposition aux **solvants organiques**, **chlorure de vinyle monomérique**, **dérivés du pétrole** ou à la **silice.**

DG	C	Acro-syndrome		- **Phénomène de Raynaud** = sévère, bilatéral, avec atteinte des pouces, phase asphyxique, sans rémission estivale : 1er signe dans la majorité des cas, précède de plusieurs semaines à plusieurs années les autres manifestations. - **Ulcérations pulpaires** (50 % des cas) : petite taille, douloureuse, souvent avec cicatrice rétractile.
		Atteinte cutanée		- **Sclérodactylie** : peau adhérente au plan profond, limitant le mouvement articulaire, avec rétractions digitales en flexion. - **Sclérose cutanée du visage** : limitation de l'ouverture de la bouche. - **Télangiectasies** : au niveau des mains, du visage, des lèvres et de la muqueuse buccale. - **Calcifications sous-cutanées** et **tendineuses.**
		Atteinte viscérale	Atteinte digestive	= Atteinte extensive : troubles moteurs, malabsorption → risque de **dénutrition.** - **RGO** : fréquent (80 % des sclérodermies systémiques), précoce. - **Gastroparésie.** - **Troubles du transit, incontinence anale.** - **Malabsorption.**
			Atteinte musculo-squelettique	- **Myalgies.** - **Arthralgies.** - Plus rarement : **polyarthrite** (15 %), **myopathie inflammatoire** (5 %).
			Atteinte pulmonaire	- **Fibrose pulmonaire interstitielle** : toux sèche, dyspnée. - **HTAP.**
			Atteinte rénale	= **Crise rénale sclérodermique** : néphropathie vasculaire avec insuffisance rénale sévère par **HTA maligne**, voire **microangiopathie thrombotique.** - FdR : Ac anti-ARN polymérase III, diagnostic récent, corticoïdes à forte dose.
			Atteinte cardiaque	- **Myocardiopathie sclérodermique.** - **Péricardite.**
	PC			- **Capillaroscopie** : mégacapillaires avec raréfaction capillaire, dystrophie capillaire, hémorragies en flammèche. - **AAN** : positifs dans > 85 % des cas, de type moucheté. - Ac anti-Ag nucléaire soluble : . **Ac anti-centromères** : 60 % des sclérodermies cutanées limitées, de bon pronostic. . **Ac anti-topoisomérase 1** = **anti-Scl70** : 20 % des sclérodermies diffuses. . **Ac anti-ARN polymérase III** : retrouvé dans les sclérodermies diffuses.
FORMES CLINIQUES	**Sclérodermie systémique cutanée diffuse**			- Atteinte cutanée au-dessus des coudes/genoux : extensive, pouvant atteindre le tronc. - Atteinte viscérale précoce : **fibrose pulmonaire**, **atteinte myocardique**, **atteinte digestive**. - **Ac anti-topoisomérase 1 (anti-Scl70)** souvent présent. - **Ac anti-ARN polymérase III** : risque de **crise rénale sclérodermique**, risque accru de **cancer.**
	Sclérodermie systémique cutanée limitée			- **Fibrose cutanée** limitée aux mains ± au **visage** et ne dépassant pas les coudes. - Atteinte viscérale lente et tardive : **HTAP** (10 % des cas). - **Ac anti-centromère** souvent présents. → **CREST : Calcinose sous cutanée, Raynaud, Œsophage (RGO), Sclérodactylie, Télangiectasies.**
TTT	Bilan			- Bilan initial ou sur signe d'appel : **scanner thoracique, fibroscopie œso-gastro-duodénale.** - Bilan annuel : **échographie cardiaque, ECG, EFR.**
	TTT symptomatique		Phénomène de Raynaud	- **Inhibiteurs calciques** en 1re intention. - **Analogue de prostacycline** : **iloprost** (Ilomédine®) en cures courtes IV.
			Ulcérations digitales	- Traitement : **soins locaux**, **iloprost** IV. - Prévention des récidives : **bosentan**, **sildénafil.**
			Atteinte rénale	- Prévention et traitement par **IEC.**
	TTT symptomatique		HTAP	- Traitement de référence : **bosentan.** - En 2de intention : **isoprosténol** (Flolan®) en perfusion continue, **iloprost** en aérosol.
	TTT curatif			= Aucun traitement de fond n'est validé dans la sclérodermie. - **Immunosuppresseur** dans les formes graves : **cyclophosphamide, méthotrexate, Cellcept®.** → Corticothérapie contre-indiquée à forte dose (> 15 mg/j) : majore le risque de crise rénale.

CODEX.:, S-ECN.COM